

19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

**0 384 267  
A2**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 90102771.4

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61M 35/00, A61L 15/00**

22 Anmeldetag: 13.02.90

30 Priorität: 18.02.89 DE 3905051

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
29.08.90 Patentblatt 90/35

64 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **LTS LOHMANN  
THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO.KG**  
Irlicher Strasse 55  
D-5450 Neuwied 12(DE)

72 Erfinder: Müller, Walter, Dr. Dipl.-Chem.  
Engerser Strasse 56  
D-5450 Neuwied 1(DE)  
Erfinder: Kindel, Heinrich  
Westerwaldstrasse 7  
D-5455 Engsdorf(DE)

74 Vertreter: Klöpsch, Gerald, Dr.-Ing.  
An Gross St. Martin 6  
D-5000 Köln 1(DE)

54 **Therapeutisches System zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen.**

57 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem wirkstoffhaltigen Reservoir, einer im wesentlichen wirkstofffreien aber wirkstoffdurchlässigen Schicht, und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, wobei die wirkstofffreie Schicht erst unmittelbar vor oder nach der Applikation in Kontakt mit dem Wirkstoffreservoir gebracht wird und dann zwischen Reservoir und der Applikationsfläche liegt, wobei in der wirkstofffreien Schicht wenigstens ein Teil des aus den Wirkstoffreservoirs eindiffundierenden Wirkstoffs in eine nicht bioverfügbare Form überführt. Die Überführung in eine nicht bioverfügbare Form kann dabei durch Immobilisierung des Wirkstoffs durch chemische Reaktion oder über physikalische Wechselwirkung erfolgen.

**EP 0 384 267 A2**

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen in Form eines therapeutischen Systems.

Unter therapeutischen Systemen sind arzneistoffhaltige Vorrichtungen bzw. Darreichungsformen zu verstehen, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgeben (siehe Heilmann, "Therapeutische Systeme", Enke Verlag, Stuttgart, 1984, Seite 24). Ein transdermales therapeutisches System gibt den Wirkstoff über die Haut ab und wird demgemäß auf der Haut, also topisch angewandt.

Ziel bei der Anwendung von Wirkstoffen sollte immer sein, den Wirkstoff in einer Menge zu verabreichen, die einerseits möglichst niedrig ist, andererseits aber mit größtmöglicher Sicherheit den gewünschten therapeutischen Effekt erwarten läßt. Zu diesem Zweck wurde eine ganze Reihe von sogenannten therapeutischen Systemen entwickelt, die den Wirkstoff auf eine durch die Systemparameter vorgegebene Weise gesteuert abgeben. Für eine ganze Reihe von systemisch wirkenden Wirkstoffen besteht nicht die Notwendigkeit oder der Wunsch, über den gesamten Zeitraum eines Tages gleichmäßig hohe Plasmaspiegel zu haben.

So ist es z.B. für einige Wirkstoffe von Vorteil, wenn die Wirkstoffspiegel während der Nachtruhe möglichst niedrig liegen und erst gegen Ende der Schlafperiode auf das therapeutisch notwendige Niveau angehoben werden.

Dabei ist besonders gedacht an Nitroverbindungen zur Angina pectoris Prophylaxe, da erstens Angina pectoris Anfälle in der Nacht selten und in den frühen Morgenstunden vergleichsweise häufig auftreten, und zweitens die bei diesen Nitroverbindungen mögliche Toleranzentwicklung schon durch eine mehrstündige Unterbrechung der Medikation vermieden werden kann. Aber auch für Nicotin, Appetitzügler, blutdruckbeeinflussende Mittel ( $\beta$ -Blocker) oder Asthmamedikamente ( $\beta$ -Sympathomimetika) wäre eine dermaßen auf den Bedarf angepaßte Dosierung wünschenswert.

Eine Arzneiform, die dieses leistet, muß die Wirkstoffabgabe an den Organismus nach der abendlichen Verabreichung um etwa 4-10 Stunden verzögern, so daß sich dann ohne weiteres Zutun des Patienten gegen Ende der Schlafphase therapeutisch notwendige Plasmaspiegel einstellen würden.

Besonders geeignet für diese doch recht lange Verzögerungszeit ist die transdermale oder transmucosale Verabreichung von Wirkstoffen. In der US-PS 4,655,166 wurde ein auf osmotischen Prinzipien beruhendes transdermales System, in der EP-A 0249475 ein auf Diffusionsprozessen basierendes System und in der EP-A 0249343 ein System beschrieben, welches erst durch die Zufuhr von Flüssigkeiten, wie z.B. der Hautfeuchtigkeit, aktiviert wird.

Systeme gemäß EP-A 0249475 bestehen prinzipiell aus zwei getrennten Teilen, dem eigentlichen Wirkstoffreservoir und einem flächenförmigen wirkstofffreien Teil. Vor der Applikation wird die wirkstofffreie Schicht flächendeckend auf die Freigabeseite des Reservoirs aufgebracht, und dann das System mit der anderen Seite dieser wirkstofffreien Schicht auf die Haut geklebt. Zwischen den beiden Teilen des Systems besteht also ein Konzentrationsgradient bezüglich des Wirkstoffs. Dies hat nach den Fick'schen Diffusionsgesetzen zur Folge, daß der Wirkstoff in diese wirkstofffreie Schicht hineindiffundiert und nach einer durch die Systemparameter vorgegebenen Zeit auch die Haut erreicht. Die Verzögerungszeit entspricht also der Zeitspanne, die verstreicht vom Zeitpunkt der Vereinigung der vor Applikation getrennten Systemteile bis zu dem Zeitpunkt, ab dem der Wirkstoff mit einer für den therapeutischen Zweck ausreichenden Menge an die Haut abgegeben wird.

In der EP-A 0249475 werden für die Berechnung dieser Zeitspanne zwei Formeln angegeben. Formel (1) ist gültig für ein Reservoir ohne Membransteuerung

$$T = L^2/6D \quad (1)$$

und Formel (2) für ein Reservoir mit Membransteuerung, d.h. für ein Reservoir mit konstantem Flux

$$T = (L \times C) / (6 \times J) \quad (2).$$

T (h) Verzögerungszeit

L (cm) Dicke der Verzögerungsschicht

D (cm<sup>2</sup>/h) Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs in der Verzögerungsschicht

C ( $\mu$ g/cm<sup>3</sup>) Sättigungskonzentration des Wirkstoffs in der Verzögerungsschicht

J ( $\mu$ g/h) Wirkstoffflux aus dem Reservoir

Laut Formel (1) stehen als Parameter zur Beeinflussung der Verzögerungszeit die Dicke der Verzögerungsschicht und der Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs zur Verfügung. Eine Verlängerung der Verzögerungszeit wird erreicht durch eine Erhöhung der Schichtdicke und eine Erniedrigung des Diffusionskoeffizienten.

Da die maximale Durchlaßkapazität sich nach folgender Formel

$$J(\max) = (D \times C) / L \quad (3)$$

berechnet, ist damit gezeigt, daß eine lange Verzögerungszeit automatisch den Wirkstoffflux begrenzt, wenn

die Abgabekapazität des Reservoirs über der Durchlaßkapazität der Verzögerungsschicht liegt.

Dies ist ein schwerer den Einsatz solcher Systeme limitierender Nachteil.

Dieser prinzipielle Nachteil existiert nicht bei Systemen gemäß EP-A 0249343.

Hier wird die Wirkstoffabgabe aus dem Reservoir durch eine Membran gesteuert, die eine gewisse Zeit nach Applikation des Systems ihre Durchlaßkapazität durch die Aufnahme einer Aktivatorflüssigkeit stark erhöht und so praktisch von wirkstoffundurchlässig auf wirkstoffdurchlässig geschaltet wird. Die Aktivatorflüssigkeit ist entweder die Hautfeuchtigkeit selbst, eine Flüssigkeit, in die das System vor Gebrauch eingetaucht wird, oder die das System in einem getrennten Reservoir enthält und erst nach einer zusätzlichen Manipulation freigibt.

Nachteilig bei diesem System ist jedoch, daß es schwierig ist, eine solche Membran zeitlich vorprogrammiert bezüglich ihrer Permeabilität für den Wirkstoff zu ändern, insbesondere dann, wenn die Hautfeuchtigkeit als Aktivator eingesetzt wird. In diesem Fall spielen große individuelle Unterschiede und schlecht zu kontrollierende Parameter, wie z.B. Raumtemperatur oder Bekleidung eine große Rolle und beeinflussen unkontrollierbar die Länge der Verzögerungszeit und den Wirkstoffflux aus dem System.

Aufgabe der Erfindung war es nun, Systeme zur verzögerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen zu entwickeln, die die hohe prinzipielle Funktionssicherheit der Systeme gemäß der EP-A 0249475 mit dem Vorteil des durch das Verzögerungselement nur wenig beeinflussten Wirkstofffluxes von Systemen gemäß EP-A 0249343 miteinander vereinen.

Die Lösung dieses Problems bestand überraschenderweise darin, in die wirkstofffreie Verzögerungsschicht einen Hilfsstoff einzuarbeiten, der bis zu seiner Erschöpfung oder bis zum Eintreten eines Gleichgewichtszustandes den Wirkstoff in eine nicht bioverfügbare Form überführt.

Diese wirkstofffreie Verzögerungsschicht darf selbstverständlich erst unmittelbar vor oder nach der Applikation mit dem Wirkstoffreservoir in Kontakt gebracht werden und befindet sich nach der Applikation zwischen Reservoir und der Haut bzw. der Schleimhaut.

Erreichen kann man dies z.B. dadurch, daß man zuerst die Verzögerungsschicht auf den Applikationsort klebt und erst danach darauf das Reservoir oder, wie in der EP-A 0249475 beschrieben, durch die Herstellung des Gesamtsystems unmittelbar vor der Applikation.

Gleichung 1 und 2 zeigen, daß die Verzögerungszeit proportional der dem Quadrat der Schichtdicke bzw. direkt proportional der Schichtdicke ist. Andererseits geht aus der Gleichung 3 eindeutig hervor, daß die maximale Durchlaßkapazität einer Schicht umgekehrt proportional der Schichtdicke ist.

Dies bedeutet, daß die Durchlaßkapazität umso kleiner wird, je länger die Verzögerungszeit sein soll.

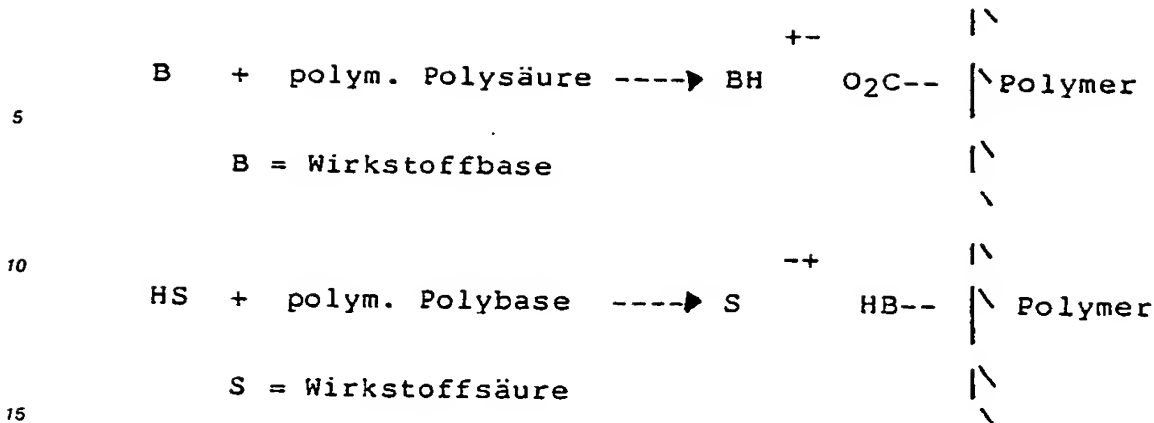
Dadurch, daß ein Teil des in die Verzögerungsschicht eindringenden Wirkstoffs in eine nicht bioverfügbare Form überführt wird - und dies ist natürlich der zuerst eindiffundierende Wirkstoffteil - erhält man eine lange Verzögerungszeit, ohne relativ dicke Verzögerungsschichten verbunden mit einer erniedrigten Durchlaßkapazität in Kauf nehmen zu müssen.

Systeme im Sinne dieser Erfindung bieten prinzipiell zwei Möglichkeiten, den Wirkstoff in eine nicht bioverfügbare Form zu überführen:

a. der Wirkstoff wird immobilisiert

b. der Wirkstoff wird in ein Salz überführt.

Immobilisiert wird der Wirkstoff immer dann, wenn er an ein selbst nicht zur Diffusion befähigtes Polymer gebunden wird. Dies ist der Fall, wenn der Wirkstoff eine Säure oder eine Base ist und in der Verzögerungsschicht an eine polymere Polybase bzw. Polysäure gebunden wird. Der Wirkstoff wird dabei über eine einfache Säure-Base Reaktion in ein polymeres Salz überführt und kann in dieser Form das System nicht verlassen.



Aber auch wenn der Wirkstoff selbst als ein zur Penetration in die Haut befähigtes Salz vorliegt, kann er immobilisiert werden, wenn das wirksame Ion über einen Ionentauscher gegen ein unwirksames Ion ausgetauscht wird.

Unspezifisch wirken solche Hilfsstoffe, die über physikalische Wechselwirkungen in der Lage sind, Substanzen an ihrer Oberfläche zu absorbieren. Zu diesen Substanzen gehören z.B. Kieselgel oder Aluminiumoxid, die aufgrund dieser Fähigkeiten verbreitete Anwendung in der Chromatographie finden.

Speziell bei transdermaler Applikation von Wirkstoffen ist die lipophile Barriere des Stratum Corneum zu überwinden. Dies ist naturgemäß besonders schwierig für Substanzen, die polarer oder ionischer Natur sind. Da die meisten Wirkstoffe entweder selbst Basen oder Säuren sind, ist es ohne weiteres möglich, sie durch Salzbildung in der Verzögerungsschicht so hydrophil zu machen, daß sie dann als nunmehr ionische Verbindungen zwar zur Diffusion im System befähigt sind, aber nicht mehr das Stratum Corneum passieren können und damit also nicht mehr bioverfügbar sind.

Charakteristisch für alle diese Reaktionen ist, daß die sich mit dem Wirkstoff in der Verzögerungsschicht umsetzenden Hilfsstoffe dies nur tun, bis sie entweder erschöpft sind oder bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat. Erst ab diesem Zeitpunkt gelangt Wirkstoff auch in bioverfügbarer Form an den Applikationsort, d.h. an die Haut oder Schleimhaut.

Die Verzögerungszeit wird also wesentlich bestimmt durch die Lieferkapazität des Wirkstoffreservoirs einerseits und die Menge des mit dem Wirkstoff reagierenden Hilfsstoffs in der Verzögerungsschicht andererseits. Durch die Erhöhung der Hilfsstoffkonzentration ist es ohne weiteres möglich, die Verzögerungszeit bei gleichbleibender Schichtdicke zu verlängern. Selbstverständlich kann sowohl das Reservoir als auch die Verzögerungsschicht beliebig kompliziert, z.B. mehrschichtig aufgebaut sein. Insbesondere kann es von Vorteil sein, den Wirkstofffluß steuernde Membranen zwischen Wirkstoffreservoir und Verzögerungsschicht und/oder zwischen Verzögerungsschicht und Applikationsort einzufügen.

Ebenfalls kann es sinnvoll sein, nicht- oder nur schwachklebende Schichten zu verwenden, die dann, wenn nötig mit zusätzlichen selbstklebenden Filmen versehen werden müssen.

Als Materialien für die Reservoirs bzw. für die Rückschicht und die wieder ablösbare Schutzschicht können alle Materialien verwendet werden, die für die Herstellung von transdermalen und transmucosalen Systemen üblich und dem Fachmann hinreichend bekannt sind.

Als Materialien für die Rückschicht geeignet sind z.B. Folien aus Polyester, PVC, Polyamid, Polyethylen oder Polypropylen. Gebräuchlich sind auch Verbundfolien aus diesen Materialien, wobei oftmals eine zusätzliche Aluminiumschicht für die Undurchlässigkeit für Wirkstoffe sorgt.

Als Materialien für die wieder ablösbare Schutzschicht sind prinzipiell die gleichen Materialien wie für die Rückschicht verwendbar, die jedoch zusätzlich adhäsiv ausgerüstet sein müssen.

Als Grundmaterialien für die Reservoirs seien beispielhaft genannt: Polyisobutylene, Styrol-Isopren-Styrol Blockpolymerisate, Polysiloxane, Polymethacrylate, Polyurethane, Polyester, Polyamide und Copolymerisate des Ethylens mit z.B. Vinylacetat oder Acrylsäurederivaten.

Die Erfindung wird durch die Figur 1 und das nachfolgende Beispiel näher erläutert, wobei in der Figur 1 (1) die undurchlässige Rückschicht, (2) die wirkstoffhaltige Reservoirschicht und (3) die wirkstofffreie Verzögerungsschicht darstellt.

#### Beispiel

Herstellung des Wirkstoffreservoirs

- 5 300 g einer 20%-igen Lösung von Oppanol B100 (Polyisobutylen, mittleres MG 1 270 000)  
 108 g einer 50%-igen Lösung von Abitol (hydrierter Abietylalkohol) und  
 108 g einer 50%-igen Lösung von Piccotac C-BHT (Kohlenwasserstoffharz) in  
 Benzin und  
 10 12 g Miglyol 812 werden zusammengegeben, homogenisiert und anschließend unter Rühren 169 g Lactose  
 (EP D80, Fa. Meggle) mit einer Nitroglycerinbeladung von 10% zugefügt.  
 Mit dieser Masse wird auf silikonisiertes Kraftpapier ein 350  $\mu$  dicker Film gestrichen und das Lösemittel  
 durch 20 minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Der trockene Film hat ein Flächengewicht von 220 g/m<sup>2</sup>.  
 Dieser Reservoirfilm klebt aufgrund seines hohen Lactosegehalts verhältnismäßig schlecht, so daß vor  
 15 dem Aufbringen der aluminisierten Trägerfolie aus Polyester ein klebender Film mit einem Flächengewicht  
 von 20 g/m<sup>2</sup> zukaschiert werden muß. Dieser klebende Film enthält keine Lactose, entspricht aber in seiner  
 Zusammensetzung ansonsten dem Reservoir.

Herstellung der Verzögerungsschicht

- 300 g einer 20%-igen Lösung von Oppanol B100,  
 108 g einer 50%-igen Lösung von Abitol und  
 108 g einer 50%-igen Lösung von Piccotac C-BHT in Benzin und  
 25 159 g Benzin werden zusammengegeben, homogenisiert und anschließend unter Rühren  
 44 g Kieselgel 60 H für die Dünnschichtchromatographie (Fa. Merck, Darmstadt) zugegeben. Mit dieser  
 Masse wird ein 250  $\mu$  dicker Film auf silikonisiertes Kraftpapier gestrichen und 20 Minuten bei 50 °C  
 getrocknet. Der trockene Film hat ein Flächengewicht von 54 g/m<sup>2</sup>. Auch dieser Film klebt aufgrund seines  
 hohen Feststoffgehalts relativ schlecht, so daß ein besser klebender Film gleicher Zusammensetzung,  
 30 allerdings ohne Kieselgel, mit einem Flächengewicht von 20 g/m<sup>2</sup> zukaschiert werden muß. Das Laminat  
 wird mit einer 100  $\mu$  dicken aluminisierten und silikonisierten Polyesterfolie - der wiederentfernbaren  
 Schutzschicht - abgedeckt.

Durchführung der in-vitro Freisetzung

- Unmittelbar vor Versuchsbeginn wurden Reservoirschicht und Verzögerungsschicht zusammenkaschiert  
 und in 16 cm<sup>2</sup> große Einzelstücke geschnitten. Die in-vitro Freisetzung wurde bei 32 °C in einer Rotating  
 Bottle Apparatur unter Verwendung von 100 ml physiologischer Kochsalzlösung als Freisetzungsmedium  
 40 durchgeführt. Die Proben wurden mittels einer HPLC-Methode vermessen. Der Freisetzungsverlauf ist in  
 Fig. 2 dargestellt.

Es ist deutlich erkennbar, daß erst nach 5 Stunden ein merklicher Wirkstofffluß einsetzt.

Ansprüche

1. Therapeutisches System zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen  
 Verabreichung von Wirkstoffen aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem wirkstoffhaltigen Reservoir,  
 einer im wesentlichen wirkstofffreien aber wirkstoffdurchlässigen Schicht, und einer wieder ablösbaren  
 50 Schutzschicht, wobei die wirkstofffreie Schicht erst unmittelbar vor oder nach der Applikation in Kontakt mit  
 dem Wirkstoffreservoir gebracht wird und dann zwischen Reservoir und der Applikationsfläche liegt,  
dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstofffreie Schicht wenigstens einen Teil des nach Kontakt mit dem  
 Wirkstoffreservoir in sie eindiffundierenden Wirkstoffs in eine nicht bioverfügbare Form überführt.  
 2. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine Base  
 55 ist und die wirkstofffreie Schicht eine Säure enthält.  
 3. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure eine  
 polymere Polysäure ist.  
 4. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstofffreie

Schicht einen sauer eingestellten Puffer enthält.

5. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine Säure ist und die wirkstofffreie Schicht eine Base enthält.

6. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Base eine polymere Polybase ist.

7. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstofffreie Schicht einen basisch eingestellten Puffer enthält.

8. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Salz ist und die wirkstofffreie Schicht einen Ionentauscher enthält.

9. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstofffreie Schicht einen Hilfsstoff enthält, der aufgrund physikalischer Wechselwirkungen einen Teil des Wirkstoffs zu absorbieren vermag.

10. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Hilfsstoff entweder ein Kieselgel, ein Kieselgelderivat, Aluminiumoxid, Aktivkohle, Titandioxid, Zinkoxid, Magnesiumoxid, Lactose oder ein Cellulosederivat ist.

11. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine organische Nitroverbindung, bevorzugt Nitroglycerin ist.

12. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Nicotin ist.

13. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Appetitzügler ist.

14. Therapeutisches System gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Appetitzügler Norpseudoephedrin, Amfepramon, Mefenorex, Propylhexedrin, Fenfluramin oder Mazindol ist.

15. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Betablocker ist.

16. Therapeutisches System gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Betablocker Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metoprolol, Betaxolol, Atenolol, Acebutolol, Metipranolol, Propranolol, Nadolol, Pindolol, Mepindolol, Carteolol, Carazolol, Timolol oder Sotalol ist.

17. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur Gruppe der  $\alpha$ -Sympathomimetika gehört.

18. Therapeutisches System gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Norfentetrin, Octopamin, Oxedrin, Metaraminol, Midodrin oder Oxilofrin ist.

19. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur Gruppe der  $\beta$ -Sympathomimetika gehört.

20. Therapeutisches System gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Clenbuterol, Reproterol, Hexoprenalin, Bamethan oder Isoxsuprin ist.

40

45

50

55

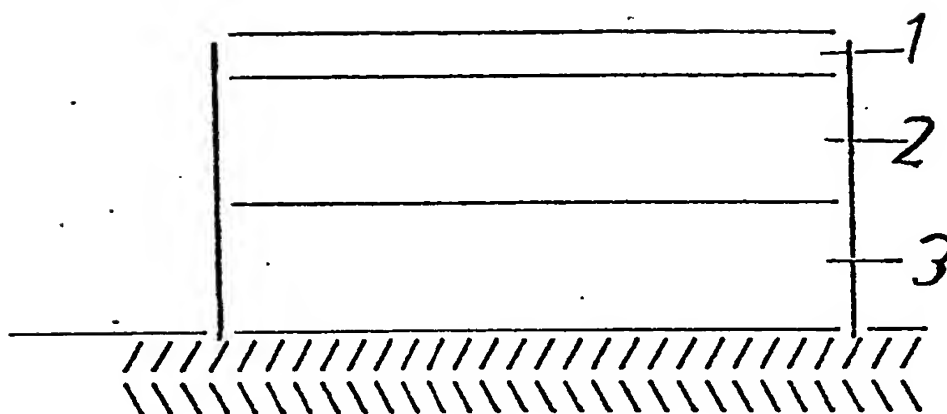


FIG. 1

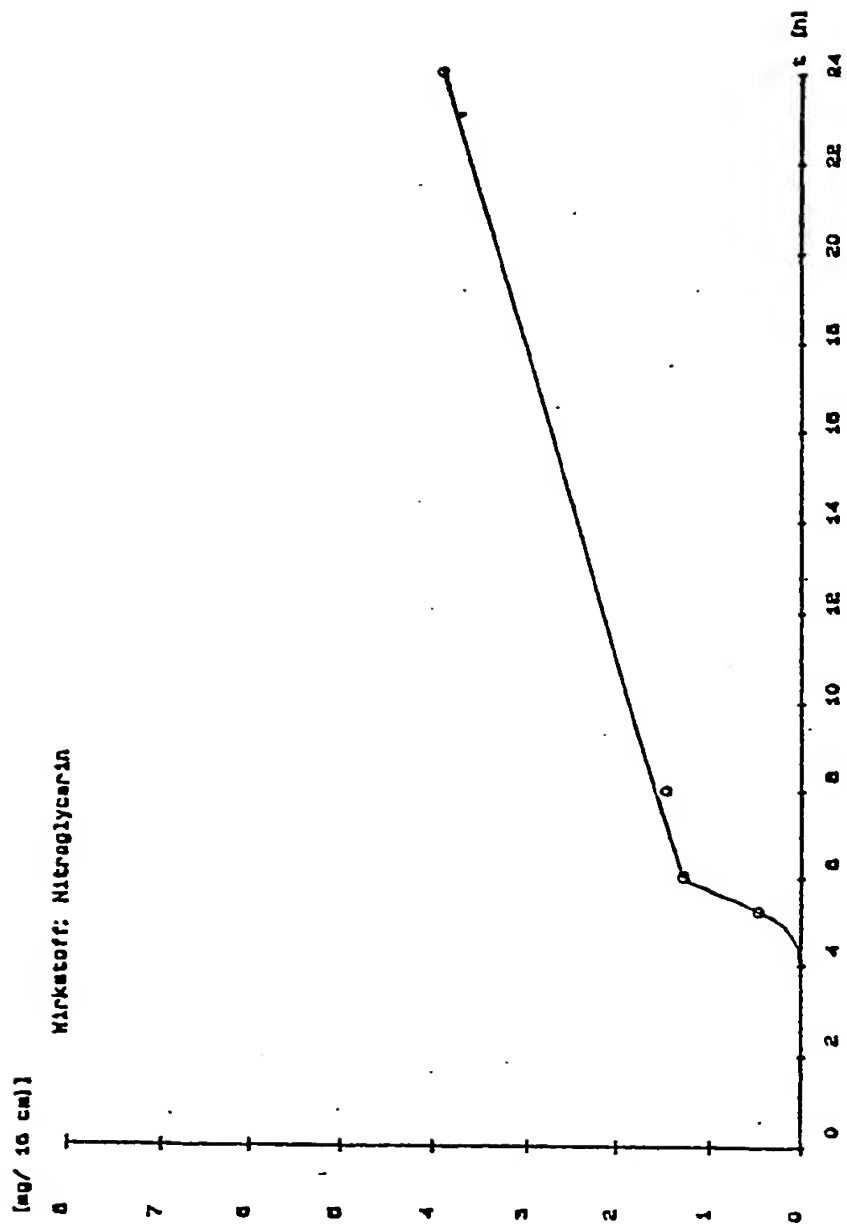


FIG. 2



12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 90102771.4

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61M 35/00, A61L 15/00**

22 Anmeldetag: 13.02.90

30 Priorität: 18.02.89 DE 3905051

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
29.08.90 Patentblatt 90/35

84 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

68 Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 19.12.90 Patentblatt 90/51

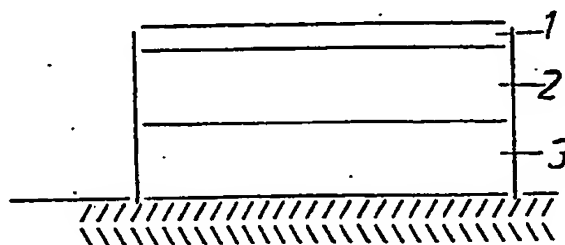
71 Anmelder: **LTS LOHMANN  
THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO.KG  
Irlicher Strasse 55  
D-5450 Neuwied 12(DE)**

72 Erfinder: **Müller, Walter, Dr. Dipl.-Chem.  
Engenser Strasse 56  
D-5450 Neuwied 1(DE)  
Erfinder: Kindel, Heinrich  
Westerwaldstrasse 7  
D-5455 Engsdorf(DE)**

74 Vertreter: **Klöpsch, Gerald, Dr.-Ing.  
Patentanwälte Klöpsch & Flaccus  
An Gross St. Martin 6  
D-5000 Köln 1(DE)**

54 **Therapeutisches System zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen.**

57 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem wirkstoffhaltigen Reservoir, einer im wesentlichen wirkstofffreien aber wirkstoffdurchlässigen Schicht, und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, wobei die wirkstofffreie Schicht erst unmittelbar vor oder nach der Applikation in Kontakt mit dem Wirkstoffreservoir gebracht wird und dann zwischen Reservoir und der Applikationsfläche liegt, wobei in der wirkstofffreien Schicht wenigstens ein Teil des aus den Wirkstoffreservoirs eindiffundierenden Wirkstoffs in eine nicht bioverfügbare Form überführt. Die Überführung in eine nicht bioverfügbare Form kann dabei durch Immobilisierung des Wirkstoffs durch chemische Reaktion oder über physikalische Wechselwirkung erfolgen.



**FIG. 1**

**EP 0 384 267 A3**



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 2771

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL5)
A	US-A-4 781 924 (LEE et al.) * Siehe das ganze Dokument *	1-20	A 61 M 35/00 A 61 L 15/00
A	JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, Band 6, Dezember 1987, Seiten 107-111; NL; C.D. EBERT et al.: "Development of a novel transdermal system design" * Seite 107, rechte Spalte, Zeile 18 - Seite 108, rechte Spalte, Zeile 9; Figuren 1-3 *	1-20	
A	GB-A-2 174 605 (ALZA CORP.) * Seite 2, Zeilen 3-23 *	8	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL5)
			A 61 M A 61 L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchesort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 31-08-1990	Prüfer MIR Y GUILLEN V.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 01.82 (P0403)